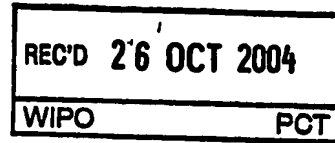


证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本



申 请 日： 2004. 06. 30

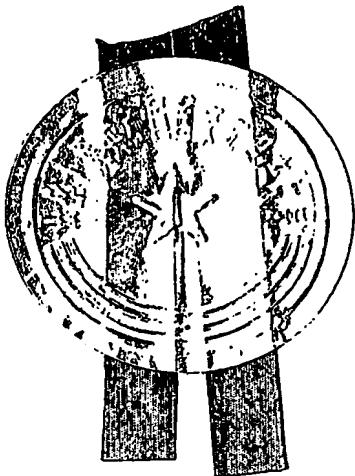
申 请 号： 2004100198381

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种滴丸剂在制备治疗阿司匹林抵抗药物中的应用

申 请 人： 天津天士力制药股份有限公司

发明人或设计人： 闫希军、吴迺峰、叶正良、李旭、郭治昕、郑军、张住(2) 挚 (17) 阅



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 9 月 20 日

BEST AVAILABLE COPY

权利要求书

- 1、一种药物组合物在制备抗阿司匹林低抗的药物中的应用，其中该组合物的组成包括丹参 30~180 份、三七 5~40 份、冰片 0.3~2.5 份、辅料 10~40 份。
- 2、如权利要求 1 所述的应用，其特征在于该组合物的组成包括丹参 75~115 份、三七 14~20 份、冰片 0.8~1.2 份、辅料 15~30 份。
- 3、如权利要求 2 所述的应用，其特征在于该组合物的组成包括丹参 90 份、三七 17.6 份、冰片 1 份、辅料 20 份。
- 4、如权利要求 1~3 中任何一项所述的应用，其特征在于该组合物所用的辅料包括聚乙二醇。
- 5、如权利要求 4 所述的应用，其特征在于该组合物的所用的辅料包括聚乙二醇 6000。
- 6、如权利要求 1~3 中任何一项所述的应用，其特征在于所述的组合物为滴丸、喷雾剂、丹剂、丸剂、颗粒剂、胶囊、片剂、冲剂、散剂、口服液制剂形式的一种。
- 7、如权利要求 1~3 中任何一项所述的应用，其特征在于该药物组合物在制备治疗阿司匹林抵抗性心脑血管疾病的药物中的应用。
- 8、如权利要求 7 所述的应用，其特征在于所说的阿司匹林抵抗性心脑血管疾病是指使用阿司匹林治疗无效的心脑血管疾病。
- 9、如权利要求 8 所述的应用，其特征在于所说的阿司匹林抵抗性心脑血管疾病是指使用阿司匹林治疗无效的冠心病、心绞痛。

说明书

一种滴丸剂在制备治疗阿司匹林抵抗药物中的应用

技术领域

本发明涉及医药领域，具体地说，本发明涉及一种滴丸剂在制备治疗阿司匹林抵抗药物中的应用。

背景技术

阿司匹林(Aspirin)又称阿司匹林或乙酰水杨酸，应用于临床已有 80 多年的历史，是一种古老的解热、镇痛药。近年来随着前列腺素研究的深入，对阿司匹林又有了新的认识：临床上除了传统上用于解热、镇痛、抗炎外，还用于抗血小板聚集等。临床试验表明阿司匹林是心脑血管疾病高危患者一级预防有效的抗血小板药物，对心肌梗死和缺血性血管事件的二级预防也有效。

但是目前在临床上使用治疗剂量的阿司匹林，仍然有部分心脑血管疾病患者发生了冠脉血栓和中风，加大治疗剂量，不仅未能达到治疗及预防目的，而且不良反应增加，这种现象称为“阿司匹林抵抗”(Aspirin Resistance, AR)。

经过长期随访，原因如下：第一血小板被其它途径激活，不能被阿司匹林阻断[Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocyte Promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation*, 1998;97:350-355]；第二有些患者需要比常规剂量更大的剂量才能得到最佳抗栓效果，没有证据表明阿司匹林抗栓作用与剂量相关[Patrono C. Prevention of myocardial infarction and stroke by aspirin: different mechanisms? Different dosage? *Thromb. Res.*, 1998;92:S7-S12]；第三某些患者尽管应用常规剂量阿司匹林也能生成 TXA_2 [Tayllor DW, Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trail; ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet*, 1999;353:2179-2184]。

研究表明，AR 的发生与下列机制有关。

红细胞提高血小板反应性

血小板-红细胞相互作用影响血小板反应性,通过血小板释放反应、类花生酸类物质合成和血小板募集导致阿司匹林抵抗。红细胞引起 TXA_2 合成增加,5-HT、 β -TG 和 ADP 释放,表明红细胞调节血小板花生酸类物质的生成[Valles J, et al. Erythrocyte metabolically enhances collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. Blood, 1991;78:154-162]。

花生四烯酸(PGF_2)代谢

花生四烯酸经脂质过氧化产生一系列有生物活性的 PGF_2 见复合物。 F_2 -isoprostanes 是血管疾病重要的新的预测因子。不稳定心绞痛、稳定性心绞痛、变异性心绞痛患者和健康人,服用阿司匹林 100mg/d 测量 8-iso- PGF_2 (脂质过氧化作用的标志物)和 II 脱氢- TXA_2 (TXA_2 生物合成的标志物)的研究表明,不稳定心绞痛患者 8-iso- PGF_2 尿排泄量明显高于稳定性心绞痛患者和对照组; TXA_2 的排泄量明显高于稳定性心绞痛患者。不稳定心绞痛患者氧化剂应激增加,8-iso- PGF_2 增多,血小板对其他激动剂的反应增强。

吸烟刺激

吸烟是心血管疾病主要的危险因素。资料表明阿司匹林能抑制血小板聚集率降低引起的血小板聚集[Davis JW, et al. Cigarette smoking-induced enhancement of platelet function:lack if prevention by aspirin in men with coronary artery disease. J Lab Clin Med,1982;126:637-639]。吸烟后血小板聚集率降低。不吸烟者和吸烟成瘾者吸烟前服用阿司匹林能防止血小板聚集率下降。

儿茶酚胺水平增加血小板聚集增加

体外血小板对肾上腺素的敏感性表明儿茶酚胺引起的血小板活化和急性冠脉综合征之间存在联系[Larsson PT et al, Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. Circulation, 1994;89:1951-1957]。40 个急性心肌梗死患者随机分为华法林组和阿司匹林组。踏车试验前后取血,比较两组的基线特征,运动时间和最大心率。在基线时华法林组比阿司匹林组血小板聚集率明显降低,说明阿司匹林有抗血小板聚集的作用。运动时两组的血小板聚集率均降低,表明血小板聚集能力增加。其原因可能是去甲肾上腺素水平增加导致血小板活化。

血小板对胶原的敏感性增加

胶原是生理性的重要的血小板聚集的激动剂。两个试验研究阿司匹林应答和胶原之间的关系。一个试验($n=8$ 健康男性)服用阿司匹林 324mg/kg 前, 服药 2 小时后测量出血时间, 区分阿司匹林应答者和无应答者。8 个人中 7 个参与了第二个试验, 给予胶原 $0.15\text{--}4\mu\text{g/ml}$ 确定阿司匹林应答者和无应答者血小板对胶原的敏感性。第一个试验 8 个患者中, 5 个阿司匹林应答者, 3 个无应答者。阿司匹林应答者和无应答者服药前出血时间无差别[(408 ± 121) 和 (330 ± 30) 秒, $P>0.05$], 服药后有明显差别[(720 ± 225) 和 (330 ± 52) 秒]。第二个试验 7 个患者中, 4 个阿司匹林应答者, 3 个无应答者。阿司匹林应答者和无应答者服药前出血时间无差别[(405 ± 52) 和 (357 ± 31) 秒, $P>0.05$], 服药后有明显差别[(623 ± 189) 和 (345 ± 54) 秒][Kawasaki T, et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low aspirin. Stroke, 2000;31:591-595]。

环氧化酶-2(COX-2) (p900)

Cox 是前列腺素合成的限速酶。Cox-1 在大多数细胞和组织中表达。Cox-2 的 mRNA 和蛋白质正常情况下在大多数组织中不能检测到。最近 Webr 等[Weber AA, et al. Cyclooxygenase-2 in human platelet as a possible factor in aspirin resistance. Lancet, 1993; 353:900]报道 Cox-2 的蛋白质和 mRNA 在健康人的循环血小板中表达, 这可能是阿司匹林抵抗的一个原因。

药物相互作用

阿司匹林和其他非甾体类消炎药(NSAIDs)的相互作用能够削弱阿司匹林对血小板的作用。阿司匹林对丝氨酸残基的乙酰化作用, 需要首先与赖氨酸-120 结合, 赖氨酸-120 是所有 NSAIDs 共同作用的位点。NSAIDs 对赖氨酸-120 的亲合力较强, 从而阻止了阿司匹林对血小板 Cox-1 的抑制作用。

以上阐述了阿司匹林抵抗的可能机制。明确血小板活化机制和可逆的危险因素, 有助于减少阿司匹林抵抗的发生, 改善患者的预后。

阿司匹林抵抗是指服用阿司匹林后不能有效阻止血栓素 A_2 的合成, 即阿司匹林失去了对心脑血管系统的保护作用, 这种现象被称之为阿司匹林抵抗。对大多数患者来说, 阿司匹林能使心血管危险降低25%, 但是阿司匹林抵抗的患者应用阿司匹林治疗心血管疾病, 不能预防心血管事件的发生, 反而会增加心梗和卒中的发生率, 这些发现限制阿司匹林的使用。因

此，这些心血管疾病在本发明当中称之为阿司匹林抵抗性心血管疾病，特别是指使用阿司匹林治疗无效的冠心病、心绞痛。本发明将对阿司匹林抵抗性心血管疾病具有治疗作用的药物称之为抗阿司匹林抵抗的药物，这种治疗作用称之为抗阿司匹林抵抗作用。

目前，对于治疗阿司匹林抵抗的报道还不是很多。Yusuf S等[Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet, 2001]报道了在阿司匹林治疗的基础上加用氯吡格雷能减少急性冠脉综合征患者包括经皮冠状动脉介入治疗的患者早期和长期的严重心血管事件的发生率。

中药理血药，特别是活血化瘀类药物是历代医家所常用的药物，本类药物具有活血调经、破血消癥、化瘀止痛、消肿生肌的功效，现代药理学证实，理血药具有扩展冠状动脉、增加冠脉流量，降低心肌耗氧，降低外周血管阻力，抑制血小板聚集，改善微循环，抑制血栓形成，增强纤维蛋白溶解活性，抗凝血系统，改善微循环，降压，缓解平滑肌痉挛等作用。理血药中的川芎、丹参、益母草、桃仁、红花、水蛭等的临床作用不断的拓展，特别是丹参的研究尤为突出。

丹参味苦，性微寒，具有活血化瘀，养血安神，凉血排痛和排毒生肌的功效，是中药活血化瘀的常用药物。丹参药材主含脂溶性的二萜类成分和水溶性的酚酸类成分，尚含有黄酮类、三萜类、甾醇等其他成分。二萜类成分中属醌、酮型结构的有丹参酮 I、II A、II R、V、VI，隐丹参酮，异丹参酮 I、II、II_B，二氢丹参酮 I 等。水溶性的酚酸类成分有丹参素、原儿茶醛、原儿茶酸、咖啡酸及丹参素与咖啡酸的衍生物或二聚物酯化而成的缩酚酸如丹酚酸 A、B、C、D、E、G、紫草酸 B、迷迭香酸、迷迭香酸甲酯等。丹参酮 IIA 是丹参二萜类活血化瘀的代表成分之一。现代药理研究证明丹参具有扩张冠状动脉、抗心肌缺血、抗凝、抗血栓形成、镇静止痛以及降血脂和抗动脉粥样硬化等作用。

三七属于止血类中药。中医学认为其具有散瘀止血，消肿定痛的功能，既止血又活血。现代药理研究证明三七既有止血作用又有抗凝血作用。止血作用包括缩短出血时间、增加血小板数量并使其出现伸展伪足、聚集、脱颗粒等现象，还能降低毛细血管通透性。显示抗凝血作用的是三七中的部分成分：三七根总皂式、三七人参二醇型皂式和三醇型皂式，它们均能抑制人和兔血小板的聚集。三七总皂式可促进血管内皮细胞分泌组织型纤溶酶原(t-N)，阻止血栓的形成。

冰片为龙脑香科植物尤脑香树脂的加工结晶品。菊科艾纳香属植物大风艾的叶经水蒸汽蒸馏提取加工而得的结晶称为艾片。由樟脑、松节油等用化学方法合成的加工制成品称为机

制冰片。冰片辛散苦泄，芳香走串，能通诸窍，散郁火，有类似屏香的开窍醒神之功。龙脑冰片主要合右旋龙脑；艾片主要合左旋龙脑。现代药理研究证明冰片具有抗心肌缺血的作用，能使冠脉流量明显增加；此外，冰片还能增加血脑屏障的通透性，加强药物跨屏障能力。

经过长期的临床研究发现，中医认为冠心病的病因病理多由于“阴阳失调、气机逆乱导致心血瘀滞、心脉痹阻、不通则痛”。根据上述原则，有人选取了丹参、三七、冰片与适当辅料制成制剂，该制剂具有活血化瘀之功效，用于冠心病引起的心绞痛症。由于其疗效确切，不良反应少，是临床治疗冠心病、胸闷、心绞痛的常用中成药。目前对该制剂的研究主要集中在冠心病引起的心绞痛症的研究上，有关该制剂治疗阿司匹林抵抗作用尚未见报道。

发明内容

本发明的目的在于提供一种滴丸制剂在制备抗阿司匹林抵抗的药物中的应用。

下述的本发明药物组分组成、用量都有较好的抗阿司匹林抵抗的疗效：丹参 30~180 份、三七 5~40 份、冰片 0.3~2.5 份、辅料 10~40 份；优选的各组分、用量为丹参 75~115 份、三七 14~20 份、冰片 0.8~1.2 份、辅料 15~30 份；最佳各组分、用量为丹参 90 份、三七 17.6 份、冰片 1 份、辅料 20 份。

本发明中所用的辅料可以是目前制药行业常用辅料，优选聚乙二醇；最佳为聚乙二醇 6000。

本发明药物可以制成药剂学上任何一种药剂，优选的药剂形式为滴丸、喷雾剂、丹剂、丸剂、颗粒剂、胶囊、片剂、冲剂、散剂、口服液。

本发明药物有效成分的制备可以采用以下方法：水提法、水提醇沉法、萃取法、浸渍法、渗漉法、回流提取法、连续回流提取法、大孔树脂吸附法制备。例如，可将这些原料药研成粉末混合均匀制成散剂冲服；也可以将这些药物一起水煎，然后浓缩水煎液，制成口服液；但是为了使该药物各原料药更好地发挥药效，优选对原料采用如下工艺提取，但是这不能限制本发明的保护范围。

取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、聚乙二醇 6000 20g 备用；

取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95% 乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.33~1.35 (55~60℃)；取冰片溶于适量的乙醇中，将 (1) (2) 加入水浴融化的聚乙二醇中，搅匀，保温 70±2℃，选用适宜口径的滴管，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴入用冰浴冷却的液体石蜡中，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，制成 1000 粒，即得。

以上组成在生产时可按照相应的比例增大或减少，如大规模生产可以以公斤或以吨为单

位，小规模生产也可以以克为单位，重量可以增大或减小，但各组成之间的生药材料重量配比比例不变。

为了更好地理解本发明的实质，下面通过临床观察本药物组合在抗“阿司匹林抵抗”的试验结果，说明其在制药领域中的新用途。

本发明采用目前常用的对阿司匹林抵抗的研究方法，通过测定血小板聚集率，判断患者在服用本发明药物后是否具有降低阿司匹林抵抗的作用，本发明通过临床研究观察，证明了本发明药物在制备抗阿司匹林抵抗的药物中的应用，本发明药物具有抗阿司匹林抵抗的作用，为了更好地理解本发明，下面用本发明药物的临床试验结果说明其在制药领域中的新用途，为方便叙述，以下将本发明药物称为复方丹参滴丸。

实验例 复方丹参滴丸减少阿司匹林抵抗作用实验

我们与 2003 年 10 月至 2004 年 1 月对北京军区所属 20 余家干休所离退休干部及家属进行阿司匹林进行检测筛查，共筛选出阿司匹林抵抗患者 86 名（男 56 名，女 29 名，年龄 70.9 ± 10.9 岁），发现阿司匹林抵抗发生率约为 15.6%。将阿司匹林抵抗患者分成合用组（55 名：联合使用阿司匹林及复方丹参滴丸）、单用复方丹参滴丸组（31 名，停用阿司匹林，单用复方丹参滴丸），治疗 2 周后再次测定血小板最大聚集率。

方法：

一. 入选标准

1. 连续服用小剂量阿司匹林超过 2 周者

2. 应用美国 CHRON-LOG AGGREGOMETER 540VS 检测其花生四烯酸诱导的血小板最大聚集率大于 30%

同时符合上述两条者可入选

二. 排除标准：

1. 血液系统疾病尤其是出血性疾病；

2. 癌症

3. 慢性阻塞性肺疾病

符合其一者即被排除

三. 分组：

合用组：随机选择 55 名阿司匹林抵抗患者，继续使用阿司匹林，同时加用 2 周复方丹参滴丸 30 粒/日。

单用复方丹参滴丸组：随机选择 31 名阿司匹林抵抗患者，停用阿司匹林，改用复方丹参滴丸 30 粒/日，2 周。

四. 疗效判定标准

显效：血小板最大聚集率小于 30%（效果等同于正常阿司匹林效果）

有效：血小板最大聚集率大于 30%，但低于 80%（血小板活化值在正常范围内，但低于阿司匹林正常抑制效果）

无效：治疗前后最大聚集率变化范围在 $\pm 10\%$

升高：治疗前后最大聚集率变化范围在 $\pm 10\%$

有效率 = (显效人数 + 有效人数) / 总人数

结 果

一、阿司匹林抵抗 阿司匹林和复方丹参滴丸联合使用

1. 治疗有效率

治疗效果	人数	比例%
显效	46	83
有效	1	2
无效	1	2
升高	7	13

阿司匹林和复方丹参滴丸联合使用的总有效率达到 85%(47/55)

2. 血小板最大聚集率前后比较：

t—检验：成对双样本均值分析

	变量 1	变量 2
平均	69.45454545	27.76363636
方差	517.8821549	714.776431
观测值	55	55
泊松相关系数	-0.06556464	
假设平均差	0	
df	54	
t Stat	8.534597132	
P(T≤t)单尾	6.82878E-12	
t 单尾临界	1.673565748	
P(T≤t) 双尾	1.36576E-11	
T 双尾临界	2.004881026	

治疗前 (69.5 ± 22.8)，治疗 2 周后 (27.8 ± 26.7)，经配对 t 检验： $p < 0.01$ ；血小板聚集率平均降幅尾 51.57%。

注：降低幅度 = (用药前值 - 用药后值) / 用药前值

二.阿司匹林抵抗 停阿司匹林，单用复方丹参滴丸

1.治疗有效率

治疗效果	人数	比例%
显效	12	39
有效	3	10
无效	5	16
升高	11	35

停阿司匹林，单用复方丹参滴丸，对阿司匹林抵抗治疗的总有效率达到 49%(15/31)

2.血小板最大聚集率前后比较：

t-检验：成对双样本均值分析

	变量 1	变量 2
平均	69.45454545	27.76363636
方差	517.8821549	714.776431
观测值	55	55
泊松相关系数	-0.06556464	
假设平均差	0	
df	54	
t Stat	8.534597132	
P(T≤t)单尾	6.82878E-12	
t 单尾临界	1.673565748	
P(T≤t) 双尾	1.36576E-11	
T 双尾临界	2.004881026	

治疗前 (80.4±12.1)，治疗 2 周后 (62.8±38.2)，经配对 t 检验：p<0.05；血小板聚集率平均降幅尾 18.75%。

注：降低幅度 = (用药前值 - 用药后值) / 用药前值

结论：对阿司匹林抵抗者，同时使用阿司匹林和复方丹参滴丸治疗能明显减低血小板聚集率，有效率为 85%，平均降幅为 51.57%；单用复方丹参滴丸治疗阿司匹林抵抗，其有效率为 49%，平均降幅为 18.75%。结果说明对单独使用阿司匹林治疗无效的心血管病患者，复方丹参滴丸与阿司匹林合用具有良好的治疗阿司匹林抵抗作用，单独使用复方丹参滴丸治疗阿司匹林抵抗也有较好的效果，但作用不及与阿司匹林合用组，复方丹参滴丸是否通过其它作用机制减少阿司匹林抵抗，尚需进一步研究。

本发明药物是通过以下实施例制备而成，以下具体实施例是对本发明的解释，并不能限

制本发明。

具体实施方式

实施例 1:

(a): 取丹参 45g、三七 8g、冰片 0.5g、木糖醇 12g、黄原胶 3g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮 5 次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 2 倍量 90%乙醇, 静置 20 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 50℃条件下、相对密度为 1.15~1.25 的稠膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入水浴融化的木糖醇和淀粉混合物中, 搅拌均匀, 保温, 在 55~75℃温度下滴制、滴管口径为 1.30~4.0 毫米, 以每分钟 30~60 滴的速度滴制, 滴入甲基硅油中, 制成 1000 粒, 成形后, 将丸取出, 用吸水纸拭干滴丸表面, 即得。

实施例 2:

(a): 取丹参 150g、三七 20g、冰片 1.5g、乳糖醇 83g、淀粉 17g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮 2 次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 4 倍量 85~95%乙醇, 静置 36 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 70~80℃条件下、相对密度为 1.10~1.25 的清膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入水浴融化的乳糖醇与淀粉的混合物中, 搅拌均匀, 保温, 在 65~95℃温度下滴制、滴管口径为 1.10~3.0 毫米, 以每分钟 20~50 滴的速度滴制, 滴入植物油中, 制成 1000 粒滴丸, 成形后, 将丸取出, 用吸水纸拭干滴丸表面, 即得。

实施例 3:

(a): 取丹参 100g、三七 15g、冰片 0.8g、木糖醇 37.5g、阿拉伯胶 12.5g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮 3 次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 4 倍量 85~90%乙醇, 静置 18 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 40~50℃条件下、相对密度为 1.05~1.15 的稠膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入木糖醇和阿拉伯胶的混合物中, 充分混合, 混合物在 50~95℃加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~85℃温度下滴制、滴管口径为 1.1~3.5 毫米, 以每分钟 50~60 滴的速度滴制, 滴入甲基硅油中, 制成 1000 粒滴丸, 成形后, 将丸取出, 用吸水纸拭干滴丸表面, 即得。

实施例 4

(a): 取丹参 75g、三七 14g、冰片 1.2g、木糖醇 30.7g、阿拉伯胶 8.3g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮 3 次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 3 倍量 95%乙醇, 静置 24 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 50~75℃条件下、相对密度为 1.20~1.30 的稠膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入木糖醇和阿拉伯胶的混合物中, 充分混合, 混合物在 50~115℃加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~85℃温度下滴制、滴管口径为 1.1~3.5 毫米, 以每分钟 20~60 滴的速度滴制, 滴入 0~18℃的液体石蜡中, 待干燥后分装, 制成 1000 粒滴丸, 成形后, 将丸取出, 用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡, 即得。

实施例 5

(a): 取丹参 115g、三七 20g、冰片 1.0g、木糖醇 36g、预胶化淀粉 4g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮 2~4 次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 1~3 倍量 90~97%乙醇, 静置 18~30 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 50~75℃条件下、相对密度为 1.20~1.40 的稠膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入水浴融化的木糖醇和预胶化淀粉混合物中, 充分混合, 混合物在 80~95℃加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~65℃温度下滴制、滴管口径为 1.2~2.5 毫米, 以每分钟 40~60 滴的速度滴制, 滴入 0~18℃的甲基硅油中, 制成 1000 粒滴丸, 待干燥后分装, 即得。

实施例 6

(a): 取丹参 40g、三七 17.6g、冰片 1g、山梨醇 15.5、淀粉 4.5g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮 3 次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 2 倍量 95%乙醇, 静置 24 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 60℃条件下、相对密度为 1.20~1.40 的稠膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入山梨醇和淀粉混合物中, 搅匀, 混合物在 50~75℃加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~65℃温度下滴制、滴管口径为 1.1~3.5 毫米, 以每分钟 60~80 滴的速度滴制, 滴入 0~18℃的液体石蜡中, 制成 1000 粒滴丸, 成形后, 将丸取出, 用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡, 即得。

实施例 7

(a): 取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、木糖醇 14.6g、卡拉胶 5.4g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮三次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 2 倍量 95%乙醇, 静置 24 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 55~60℃条件下、相对密度为 1.33~1.35 的

稠膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入木糖醇和卡拉胶混合物中, 搅匀, 混合物在 80~115℃加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 70±2℃下滴制, 以每分钟 60~80 滴的速度滴制, 滴管口径为 1.1~3.5 毫米, 滴入 0~18℃的液体植物油中, 制成 1000 粒滴丸, 成形后, 将丸取出, 用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡, 即得。

实施例 8

(a): 取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、乳糖醇 16g、淀粉 4g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮三次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 2 倍量 95%乙醇, 静置 24 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 55~60℃条件下、相对密度为 1.33~1.35 的稠膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入乳糖醇与淀粉的混合物中, 混合物在 64℃加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 64℃温度下滴制、滴管口径为 1.2~2.5 毫米, 以每分钟 20~60 滴的速度滴制, 滴入 0℃的甲基硅油中, 制成 1000 粒滴丸, 将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液, 待干燥后分装, 制成 1000 粒滴丸, 即得

实施例 9

(a): 取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、木糖醇 14g、阿拉伯胶 6g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮三次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 2 倍量 95%乙醇, 静置 24 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 55~60℃条件下、相对密度为 1.33~1.35 的稠膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入木糖醇和阿拉伯胶的混合物中, 混合物在 64℃加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 64℃温度下滴制, 滴管口径为 1.2~2.5 毫米, 以每分钟 20~40 滴的速度滴制, 滴入 10℃的甲基硅油中, 将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液, 待干燥后分装, 制成 1000 粒滴丸, 即得。

实施例 10

(a): 取丹参 41.06g、三七 8.03g、冰片 0.46g、木糖醇 12g、阿拉伯胶 8g 备用;

(b): 取经粗粉碎的丹参、三七药材至提取罐中, 加 5 倍量水, 煎煮 2 小时, 滤过, 滤渣进行第二次提取, 加入 4 倍量水, 煎煮 1 小时, 滤过, 滤渣弃去, 合并滤液; 滤液减压浓缩至药液体积 (L) 与药材重量 (Kg) 比为 1: 0.9~1.1, 缓缓加入 95%的乙醇, 使药液含醇浓

度在 69~71%，静置 12 小时；取醇沉后药液的上清液，滤过，滤液回收乙醇，浓缩为相对密度为 1.32~1.40 的浸膏；

(c)：取上述浸膏和冰片，与木糖醇和阿拉伯胶的混合物混和均匀，混合物在 64℃加热熔融，搅拌均匀，搅拌时间为 10~30 分钟，保温，在 64℃温度下滴制、滴管口径为 1.2~2.5 毫米，滴入 0℃的甲基硅油中，将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液，待干燥后分装，制成滴丸，即得。

实施例 11

(a)：取丹参 59.36g、三七 6.38g、冰片 0.34g、乳糖醇 11g、阿拉伯胶 9g 备用；

(b)：取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95%乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，滤液浓缩至在 55~60℃条件下、相对密度为 1.33~1.35 的稠膏(1)；

(c)：取冰片溶于适量的乙醇中，得溶液(2)；将(1)(2)加入的乳糖醇和阿拉伯胶的混合物中，混合物在 75℃加热熔融，搅拌均匀，搅拌时间为 10~30 分钟，保温，在 70℃温度下滴制，滴管口径为 1.2~2.5 毫米，以每分钟 30~80 滴的速度滴制，滴入 0℃的甲基硅油中，将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液，待干燥后分装，制成 1000 粒滴丸，即得。

实施例 12

(a)：取丹参 41.06g、三七 8.03g、冰片 0.46g、乳糖醇 15g、羧甲基淀粉 3g、阿拉伯胶 2g 备用；

(b)：取经粗粉碎的丹参、三七药材至提取罐中，加 5 倍量水，煎煮 2 小时，滤过，滤渣进行第二次提取，加入 4 倍量水，煎煮 1 小时，滤过，滤渣弃去，合并滤液；滤液减压浓缩至药液体积(L)与药材重量(Kg)比为 1: 0.9~1.1，缓缓加入 95%的乙醇，使药液含醇浓度在 69~71%，静置 12 小时；取醇沉后药液的上清液，滤过，滤液回收乙醇，浓缩为相对密度为 1.32~1.40 的浸膏。

(c)：取上述浸膏和冰片，与重量之比为 1: 0.2~1: 0.4 的乳糖醇、羧甲基淀粉和阿拉伯胶的混合物，充分混合，混合物在 80~95℃加热熔融，搅拌均匀，搅拌时间为 10~30 分钟，保温，在 60~85℃温度下滴制、滴管口径为 1.21~2.5 毫米，滴入 0~18℃的植物油中，待干燥后分装，制成滴丸，即得。

实施例 13：

(a)：取按实施例 8 方法制备得到的浸膏 7g，冰片 0.1g、木糖醇 18.5g、淀粉 1.5g 备用；

(b): 将木糖醇和淀粉混合均匀, 加入上述浸膏及冰片, 混合物在 75℃加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~70℃温度下滴制, 滴管口径为 1.2~2.5 毫米, 滴入 0℃的甲基硅油中, 以每分钟 50~60 滴的速度滴制, 滴入甲基硅油中, 制成 1000 粒, 成形后, 将丸取出, 将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液, 待干燥后分装, 制成 1000 粒滴丸, 即得。

实施例 14:

(a): 取按实施例 1 方法得到的丹参、三七浸膏 12.5g、冰片 3.2g、乳糖醇 20g、阿拉伯胶 3.5g 备用;

(b) 将乳糖醇与阿拉伯胶混合, 混合物在 55~85℃加热熔融, 加入上述浸膏、冰片, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~75℃温度下滴制, 滴管口径为 1.2~2.5 毫米, 以每分钟 30~50 滴的速度滴制, 滴入 5~10℃的植物油中, 制成 1000 粒滴丸, 将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液, 待干燥后分装, 即得。

实施例 15

(a): 取按实施例 7 方法得到的丹参、三七浸膏 5.5g、冰片 0.5g、木糖醇 16.5g、淀粉 3.5g 备用;

(b) 将木糖醇与淀粉混合, 混合物在 60~85℃加热熔融, 加入上述浸膏、冰片, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~85℃温度下滴制, 滴管口径为 1.2~2.5 毫米, 以每分钟 20~60 滴的速度滴制, 滴入 5~15℃的液体石蜡中, 制成 1000 粒滴丸, 将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液, 待干燥后分装, 即得。

实施例 16

(a): 取按实施例 4 方法得到的丹参、三七浸膏 4.65g、冰片 0.85g、木糖醇 15.5g、阿拉伯胶 4.5g 备用;

(b) 将木糖醇与阿拉伯胶混合, 混合物在 65~85℃加热熔融, 加入上述浸膏、冰片, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~20 分钟, 保温, 在 60~65℃温度下滴制, 滴管口径为 1.21~2.5 毫米, 以每分钟 20~40 滴的速度滴制, 滴入 -10~15℃的植物油中, 制成 1000 粒滴丸, 将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液, 待干燥后分装, 即得。

实施例 17: 复方丹参滴丸的制备方法

取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、聚乙二醇 6000 20g 备用;

取丹参、三七加水煎煮三次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 2 倍量 95%乙醇, 静置 24 小时, 滤过, 回收乙醇, 浓缩至相对密度 1.33~1.35 (55~60℃); 取冰片溶于适量的乙醇

中，将（1）（2）加入水浴融化的聚乙二醇中，搅匀，保温 $70 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，选用适宜口径的滴管，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴入用冰浴冷却的液体石蜡中，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，制成，1000 粒即得。

实施例 18：复方丹参滴丸的制备方法

取丹参 180g、三七 25g、冰片 2g、聚乙二醇 6000 30g 备用；

取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95% 乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.33~1.35 ($55 \sim 60^{\circ}\text{C}$)；取冰片溶于适量的乙醇中，将（1）（2）加入水浴融化的聚乙二醇中，搅匀，保温 $70 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，选用适宜口径的滴管，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴入用冰浴冷却的液体石蜡中，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，制成，1000 粒即得。

实施例 19：复方丹参滴丸的制备方法

取丹参 115g、三七 14g、冰片 1.2g、聚乙二醇 6000 40g 备用；

取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95% 乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.33~1.35 ($55 \sim 60^{\circ}\text{C}$)；取冰片溶于适量的乙醇中，将（1）（2）加入水浴融化的聚乙二醇中，搅匀，保温 $70 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，选用适宜口径的滴管，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴入用冰浴冷却的液体石蜡中，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，制成，1000 粒即得。

实施例 20：复方丹参滴丸的制备方法

取丹参 30g、三七 40g、冰片 0.3g、聚乙二醇 6000 40g 备用；

取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95% 乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.33~1.35 ($55 \sim 60^{\circ}\text{C}$)；取冰片溶于适量的乙醇中，将（1）（2）加入水浴融化的聚乙二醇中，搅匀，保温 $70 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，选用适宜口径的滴管，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴入用冰浴冷却的液体石蜡中，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，制成，1000 粒即得。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.